

Correlación anátomo-funcional de la membrana peritoneal

G. del Peso¹, J. A. Jiménez-Heffernan², M. A. Bajo¹, R. Sánchez-Villanueva¹, A. Tabernero³, L. Aroeira¹ y R. Selgas¹

¹Servicios de Nefrología y Urología³. Hospital Universitario La Paz. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. «Grupos de Estudios Peritoneales de Madrid» del Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica (FRIAT). REDinREN (Red Renal. Instituto Carlos III. España).

RESUMEN

El fallo de ultrafiltración es la alteración funcional más frecuente de los pacientes en diálisis peritoneal (DP), así como una de las causas más habituales de fallo de la técnica. Al inicio de DP existe una gran diversidad funcional, pero a partir del 3º-4º año aproximadamente un 20% de los pacientes desarrollan un progresivo fallo de la capacidad de ultrafiltración y un aumento del transporte de pequeños solutos. Paralelamente al deterioro funcional, el peritoneo de los pacientes en DP sufre una serie de alteraciones morfológicas, fundamentalmente pérdida o transformación mesotelial, reduplicación de las membranas basales, fibrosis submesotelial, vasculopatía hialinizante y neoangiogénesis.

Son muy escasos los estudios comparativos de correlación morfofuncional realizados. La mayoría se han realizado en pacientes con largas estancias en DP, y han evidenciado un aumento progresivo de fibrosis y vasculopatía con el tiempo en diálisis, siendo especialmente intensas en pacientes con fallo de UF o con peritonitis esclerosante. El número de vasos peritoneales no aumenta de forma constante con el tiempo en DP, y está asociado a peritoneos con gran deterioro funcional. Estudios en pacientes con cortas estancias en DP han mostrado que la lesión inicial asociada al alto transporte de pequeños solutos es la transición epitelio-mesenquimal de la célula mesotelial (transformación de célula mesotelial a célula fibroblástica). La mayor secreción de matriz extracelular y de VEGF por las células mesoteliales transformadas participaría en el posterior desarrollo de fibrosis y de un aumento de permeabilidad peritoneal, no necesariamente acompañados de un aumento del número de vasos.

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Fallo de la técnica. Ultrafiltración. Célula mesotelial. Transición epitelio-mesenquimal.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con su contenido, excepto Rafael Selgas, que ha recibido ayudas para la investigación de Baxter®, Fresenius® y Gambro®.

Correspondencia: Gloria del Peso
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid (España)
gpeso.hulp@salud.madrid.org

SUMMARY

Ultrafiltration failure is the most frequent alteration of peritoneal transport in peritoneal dialysis (PD) patients, and is a frequent cause of technical withdrawal. At the beginning of the therapy, there is a great functional diversity, but after the third or fourth years the 20% of patients develop progressive ultrafiltration failure and an increase of the small solute transport. In parallel to this functional alteration, the peritoneum of PD patients shows morphological alterations, such as loss or transformation of mesothelial cells, basal membrane reduplication, submesothelial fibrosis, hyalinizing vasculopathy and neoangiogenesis.

There are scant comparative studies of morphofunctional correlation. Most of them have been reported on long-term PD patients and showed a progressive increase of fibrosis and vasculopathy with time on PD, specially in patients with ultrafiltration failure and in those with sclerosing peritonitis. The peritoneal vessel number do not always increase with time on PD, and it is associated with advanced ultrafiltration failure. Some short-term studies have demonstrated that the initial lesion related to the high small solute peritoneal transport is the epithelial to mesenchymal transition of the mesothelial cell (the transformation of mesothelial cell into fibroblastic cell). The higher secretion of extracellular matrix and vascular endothelial growth factor by the transformed mesothelial cells should participated on later development of fibrosis and high peritoneal permeability, not always in relation with higher number of peritoneal vessels.

Key words: Peritoneal dialysis. Peritoneal dialysis procedure failure. Ultrafiltration failure. Mesothelial cell. Epithelial-to-mesenchymal transition.

La principal limitación de la diálisis peritoneal (DP) a largo plazo es la incapacidad de la membrana peritoneal para realizar un adecuado transporte de solutos y agua¹. La alteración funcional más frecuente del peritoneo es el fallo del transporte de agua o fallo de ultrafiltración (UF)^{2,3}, que ocasiona sobrecarga de volumen e incrementa el riesgo cardiovascular⁴⁻⁸. El fallo de UF constituye, junto con las peritonitis, la causa más frecuente de salida de la técnica por incapacidad de manejo del volumen. La sobrecarga de volumen es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes en DP⁹. La exposición prolongada a soluciones bioincompatibles (hiper-

Suplemento

osmóticas, alto contenido en glucosa y derivados, bajo pH), así como los episodios severos o repetidos de peritonitis o hemoperitoneo, se han relacionado con su aparición¹⁰. Los estudios de biología celular e histopatología nos pueden permitir comprender mejor la fisiopatología peritoneal y la relación existente entre las alteraciones estructurales y el fallo funcional peritoneal.

UTILIDAD DE LA BIOPSIA PERITONEAL

En el campo de la investigación básica, el estudio histopatológico de la membrana peritoneal (densidad vascular, vasculopatía, sistema inmune...) ^{11,12} puede confirmar *in vivo* los mecanismos patogénicos postulados *in vitro* o *ex vivo*, evitando la extrapolación a veces errónea de los modelos animales. En el campo de la Nefrología, la biopsia peritoneal puede ayudarnos a comprender mejor la fisiopatología peritoneal y permitirnos encontrar el sustrato anatómico de las alteraciones de la función peritoneal que se observan en los pacientes en DP. Sin embargo, los estudios de correlación morfofuncional son todavía escasos, la mayoría realizados en pacientes con deterioro severo de la función peritoneal, y tienen el inconveniente de que requieren un gran número de biopsias para su análisis.

HISTOPATOLOGÍA DEL PERITONEO EN DIÁLISIS PERITONEAL

Paralelamente al deterioro funcional, la estructura de la membrana peritoneal de los pacientes en DP sufre importantes cambios con el tiempo. Estos cambios se manifiestan a distintos niveles:

1. *Mesotelio*:
 - Pérdida mesotelial.
 - Morfología modificada.
 - Localización en submesotelio.
2. *Membrana basal*:
 - Reduplicación.
3. *Submesotelio*:
 - Fibrosis submesotelial.
4. *Sistema vascular*:
 - Vasculopatía hialinizante.
 - Neoangiogénesis.

1. *Mesotelio*: La membrana peritoneal está formada por una monocapa de células mesoteliales con características de células epiteliales, que secretan varias sustancias implicadas en la homeostasis peritoneal. La lesión más temprana y fenómeno frecuente en los pacientes en DP es el desprendimiento y pérdida de la superficie mesotelial, en ocasiones de tipo reversible. Recientemente, se ha demostrado la presencia de transición epitelio-mesenquimal de la célula mesotelial (TEM) (transformación de la célula mesotelial en célula fibroblástica) en la membrana peritoneal de pacientes en DP^{13,14}. La TEM se reconoce *in vivo* por la presencia de células fibroblásticas submesoteliales que expresan marcadores mesoteliales (citoqueratina)¹⁵⁻¹⁸. Estudios *in vitro* han mostrado que la célula mesotelial transdiferenciada secreta más can-

tidad de matriz extracelular (fibronectina y colágeno I) que la célula mesotelial normal, y en estudios animales se ha demostrado que la TEM mesotelial constituye la lesión inicial del proceso de fibrosis peritoneal^{19,20}.

2. *Membrana basal*: En DP se produce una reduplicación y engrosamiento tanto de la membrana basal submesotelial como de la subendotelial²¹, de forma similar a lo que ocurre en la vasculopatía diabética.

3. *Fibrosis submesotelial*: El submesotelio normal tiene escaso espesor y su aspecto es laxo y reticular. El submesotelio del paciente en DP presenta un aumento del espesor y su aspecto es homogéneo, con escasa presencia de células debido a un incremento de matriz extracelular (colágeno, elásticas) desproporcionado al aumento de fibroblastos (desierto celular)²². La fibrosis peritoneal aparece con el tiempo en todos los pacientes en DP^{23,24}, y en su patogenia se han implicado múltiples moléculas, entre ellas TGF- β , VEGF, FGF y CTGF²⁵⁻²⁸.

Existen dos formas clínico-patológicas básicas de fibrosis peritoneal²⁹:

- *Esclerosis o fibrosis peritoneal simple*: Fenómeno constante en pacientes en DP de larga evolución, que suele progresar con el tiempo y cuyo curso puede interrumpirse con el cese de la DP. Generalmente sólo en fases avanzadas suele tener repercusión funcional.
- *Peritonitis esclerosante*: Se caracteriza por intensa fibrosis que acaba envolviendo las asas intestinales, con gran componente inflamatorio y rápida progresión a pesar de la suspensión de la DP. De causa desconocida y con gran repercusión funcional.

4. *Sistema vascular*: La fibrosis no es la única alteración estructural en el peritoneo en DP. En paralelo con dicha alteración, el peritoneo de los pacientes en DP puede presentar dos lesiones a nivel vascular, ambas con gran repercusión funcional³⁰:

- *Vasculopatía hialinizante*: Es debida a la reduplicación de la membrana basal subendotelial y se ha relacionado con la presencia de fibrosis. Se asocia al tiempo en diálisis y ha sido implicada en la patogenia del fallo de ultrafiltración.
- *Neoangiogénesis* (aumento del área vascular peritoneal), que determina un aumento de la superficie de intercambio³¹. Este aumento es debido en parte a la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)³² en respuesta a diferentes estímulos. El VEGF es una potente citoquina proangiogénica que se considera un elemento importante en la patología peritoneal^{33,34}; induce proliferación del endotelio vascular y aumenta la permeabilidad vascular, ambos mecanismos implicados en el alto transporte peritoneal y el déficit de ultrafiltración³⁵⁻³⁸. La producción de VEGF a nivel peritoneal está aumentada en los pacientes en DP, pero la principal fuente de VEGF peritoneal y los procesos que lo regulan no están del todo aclarados. La célula mesotelial y la célula endotelial se han considerado la principal fuente de VEGF peritoneal³⁹, aunque estudios *in vitro* han demostrado que los miofibroblastos peritoneales producto de la TEM mesotelial producen mucha mayor cantidad de

VEGF que las células mesoteliales normales^{40,41}. Dichos estudios han mostrado que existe una relación entre las células mesoteliales transformadas en miofibroblastos, la síntesis de VEGF y de componentes de la matriz extracelular y el fallo de ultrafiltración tipo I.

EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN PERITONEAL

La función peritoneal al inicio de la DP es muy variable⁴², pero durante el primer año el transporte de pequeños solutos tiende a la normalización y la capacidad de UF mejora en casi todos los pacientes^{43,44}. Posteriormente, la función peritoneal suele mantenerse estable hasta el 3°-4° año en DP, donde un 20% de pacientes presenta una tendencia al aumento progresivo del transporte de solutos y disminución de la UF⁴⁵⁻⁴⁹. La exposición a soluciones bioincompatibles y las peritonitis son las causas más frecuentemente asociadas al deterioro de la función peritoneal⁵⁰⁻⁵⁴.

Está aún por demostrar el impacto que pueden tener sobre la estructura y función del peritoneo a largo plazo las nuevas soluciones más biocompatibles, aunque algunos estudios *in vitro* y *ex vivo* sugieren que pueden mejorar la viabilidad de la membrana⁵⁵⁻⁵⁸.

ESTUDIOS DE CORRELACIÓN MORFO-FUNCIONAL

El principal objetivo de los estudios comparativos es establecer qué parámetros histológicos se correlacionan con las alteraciones funcionales peritoneales⁵⁹.

La mayor parte de estudios incluyen pacientes con largas estancias en DP y problemas de funcionamiento de la membrana peritoneal, especialmente fallo de UF. Por ello, en esas series es frecuente encontrar lesiones avanzadas, con presencia de fibrosis, vasculopatía y angiogénesis. La angiogénesis y el aumento de la permeabilidad vascular se han relacionado como factores determinantes del aumento del transporte peritoneal en DP a largo plazo. Algunos autores han sugerido que el sustrato morfológico del alto transporte peritoneal adquirido es fundamentalmente la neoformación vascular⁶⁰, si bien como se comentará más adelante, este es un hecho controvertido. Recientemente, se ha relacionado el alto transporte en etapas tempranas de la DP (primeros 2 años) con la presencia de TEM mesotelial en las biopsias peritoneales⁶¹.

ESTUDIOS DE CORRELACIÓN EN DP A CORTO-MEDIO PLAZO

La mayoría de los datos disponibles sobre la anatomía y función peritoneal están basados en biopsias de pacientes con estadios muy avanzados, incluso terminales. El conocimiento de los cambios peritoneales iniciales puede ayudarnos a interpretar mejor la fisiopatología peritoneal y la respuesta primaria a la DP, así como a intervenir sobre los mecanismos moleculares de daño peritoneal cuando estos son aún reversibles. Por ello, en un reciente estudio⁶¹ se han analizado las biopsias de peritoneo parietal de 35 pacientes estables con menos de dos años en DP (20 varones, 15 mujeres; edad media de 45 años), excluyendo pacientes con fallos de membrana y diabéticos. Las muestras peritoneales fueron obtenidas en casi el 80% de los casos coincidiendo con la realización de un tras-

plante renal. Menos del 25% de pacientes presentaban intacta la capa mesotelial y casi la mitad mostraron algún grado de fibrosis submesotelial (> 150 μm). El 17% de pacientes mostró evidencia *in situ* de transición epitelio-mesenquimal, y ésta no se asoció con el tiempo en DP ni se relacionó de forma constante con la presencia de fibrosis submesotelial. En cuanto al sistema vascular, un 17% de pacientes presentó grados leves, excepcionalmente moderados, de vasculopatía hialinizante, no observándose casos severos. La prevalencia de vasculopatía fue similar en los distintos tiempos en DP. Un dato importante es el hallazgo de que el número de vasos no se modificó de forma significativa con el tiempo en diálisis; esta falta de asociación entre tiempo en DP y neoangiogénesis ha sido también confirmada por Sherif y cols. en peritoneos no complicados de pacientes con largas estancias en DP³⁰.

Cuando se compararon los hallazgos anatómicos con los datos funcionales obtenidos mediante un estudio cinético peritoneal, el único factor asociado con el alto transporte de pequeños solutos fue la presencia de TEM de la célula mesotelial. No se encontró correlación con la presencia de fibrosis o vasculopatía, y a diferencia de lo referido para el alto transporte adquirido en etapas más tardías, no se relacionó con mayor vascularización peritoneal. La presencia de TEM no se correlacionó con antecedentes de peritonitis, si bien la mayoría de los episodios de inflamación peritoneal fueron de corta evolución.

De los datos extraídos del estudio de biopsias con etapas tempranas en DP se concluye que la primera lesión que aparece en el peritoneo en DP con repercusión funcional es la TEM mesotelial, la cual se relaciona con el alto transporte de pequeños solutos y es independientemente del número de vasos presentes en el tejido. La marcada expresión de VEGF en tejido peritoneal encontrada en estudios previos en pacientes con alto transporte de pequeños solutos⁴⁰, junto con la frecuente presencia de TEM mesotelial y ausencia de un número aumentado de vasos en estos pacientes, sugiere que la vasodilatación y el aumento de permeabilidad de los capilares peritoneales pueda ser la responsable de la asociación entre VEGF y el alto transporte peritoneal. Estudios con modelos animales²⁰ han reproducido la secuencia de fenómenos propuestos en humanos, donde la lesión inicial que precede a la esclerosis peritoneal y al desarrollo de angiogénesis es la TEM de la célula mesotelial. El hallazgo de que la TEM de la célula mesotelial parece ser el inicio del proceso de fibrosis y neoangiogénesis peritoneal, puede permitir el establecimiento de intervenciones terapéuticas dirigidas a evitar su aparición o sus efectos deletéreos (síntesis de matriz extracelular o de VEGF), y debe constituir el primer escalón para interrumpir la respuesta inicial nociva contra la membrana peritoneal⁶².

ESTUDIOS DE CORRELACIÓN EN DP LARGO PLAZO

La mayoría de estudios que comparan la función y la estructura del peritoneo han sido realizados en pacientes con largas estancias en DP o con fallo de membrana. En la tabla I se resumen las relaciones encontradas por los diferentes estudios entre los hallazgos morfológicos y los datos de función peritoneal. Mateijssen y cols.⁶³ describieron hace años que el grado de fibrosis y de vasculopatía hialinizante, así como el número de vasos a nivel peritoneal aumentan con el tiempo en DP, de forma significativa en pacientes diagnosticados de peritonitis esclerosante. Un re-

Tabla I. Estudios comparativos morfo-funcionales en pacientes con largas estancias en DP

	n	Tiempo en DP (meses)	Pérdida mesotelio	Fibrosis	VH	Número vasos	Área vascular	Relación con tiempo DP
Mateijssen ⁶³ 1999	25 (11 FUF)	0-25 (n = 7) > 25 (n = 7) 63 (FUF)	DP > 25 m o PE	PE Nº Vasos	PE	PE Fibrosis	ND	Fibrosis VH Nº Vasos } (sólo PE)
Plum ⁶⁵ 2001	25 (9 D/P Cr > 0,72)	ND	Peritonitis	D/PCr > 0,72 Nº Vasos		Fibrosis		
Williams ⁶⁶ 2002	130 (59 FUF)	< 24 (n = 58) > 24 (n = 72)	Fibrosis VH	FUF VH Nº Vasos	FUF Fibrosis	FUF Fibrosis	ND	Fibrosis VH } (sólo FUF)
Numata ⁶⁰ 2003	22 (7 Alto transporte)	0-136	ND	ND	ND	No D/P	D/P Cr	Área Vascular
Sherif ⁶⁰ 2006	56 (48 datos D/P)	12-60 (n = 11) 60-108 (n = 17) > 108 (n = 16)	ND			No D/P		VH
Honda ⁶⁴ 2008	80 (16 FUF)	62,5	ND	FUF VH	Fibrosis	ND	ND	Fibrosis VH

n = Número de Pacientes en DP. FUF = Fallo de Ultrafiltración. PE = Peritonitis Esclerosante. VH = Vasculopatía Hialinizante. D/P Cr = Coeficiente dializado-plasma de creatinina. ND = No disponible

ciente estudio realizado por Honda y cols.⁶⁴ también ha mostrado un aumento progresivo de la severidad de la fibrosis peritoneal y la vasculopatía con el tiempo en DP. Estos autores han encontrado además una asociación entre la presencia de fibrosis peritoneal, pero no de vasculopatía, con el fallo de UF. Anteriormente, Plum y cols.⁶⁵ habían observado mayor tendencia a presentar engrosamiento submesotelial y proliferación vascular peritoneal en pacientes con alto transporte peritoneal. Pero el estudio comparativo más amplio publicado hasta el momento es el realizado por Williams y cols.⁶⁶, donde sólo se encuentra asociación entre fibrosis peritoneal y tiempo en DP en pacientes con fallo de membrana. Por otro lado, observan que tanto la prevalencia como la severidad de la vasculopatía hialinizante aumentan de forma significativa con el tiempo en diálisis, siendo especialmente más intensa en pacientes con fallo de membrana. En dicho estudio, realizado en 130 pacientes de DP, sólo en pacientes diagnosticados de fallo de membrana se observó una mayor densidad vascular, no existiendo relación entre el número de vasos y el tiempo en DP. Posteriormente, Numata y cols.⁶⁰ han mostrado en un estudio de 22 pacientes en DP un incremento del área vascular peritoneal, pero no del número de vasos, con el tiempo en DP. Asimismo, muestran una asociación del alto transporte de pequeños solutos con un aumento del área microvascular peritoneal, especialmente en aquellos pacientes con largas estancias en DP, relación que no se encuentra con el número de vasos. Estos autores sugieren que en ausencia de un aumento de la densidad vascular, un factor que puede estar contribuyendo al alto transporte de pequeños solutos puede ser la vasodilatación de los vasos peritoneales.

Un estudio reciente realizado por Sherif y cols.⁶⁰ ha mostrado un incremento progresivo de la severidad de la vasculopatía con el tiempo en DP, especialmente en pacientes con largas estancias. Estos autores no observan un aumento de la densidad vascular, por lo que indican que el inicio del proceso patológico en los vasos peritoneales con el tiempo en DP sería

la disminución de vasos intactos, no la neoangiogénesis peritoneal. Tampoco encuentran relación entre el número de vasos peritoneales y el transporte de pequeños solutos, por lo que sugieren que otros factores distintos al aumento de área vascular deben estar participando en la patogenia del alto transporte. Por todo ello, nuevos estudios dirigidos al análisis de los cambios en la composición de la matriz extracelular, con el fin de conocer otros aspectos de la patogenia del fallo de membrana, deberían ser realizados en el futuro.

En conclusión, la mayoría de estudios coinciden en señalar un aumento progresivo de la fibrosis submesotelial y la vasculopatía hialinizante con el tiempo en DP, no necesariamente acompañadas de proliferación vascular, que estaría principalmente asociada a peritoneos con fallo de membrana. En cuanto al alto transporte peritoneal, el sustrato anatómico inicial sería la TEM a nivel mesotelial, que precedería a los procesos de fibrosis y angiogénesis que con frecuencia se encuentran en biopsias de pacientes con largas estancias en DP.

OTROS MODELOS DE FIBROSIS PERITONEAL

El estudio de biopsias peritoneales procedentes de pacientes con fibrosis peritoneal no relacionada con la DP puede ayudarnos a comprender mejor las lesiones inducidas por la DP⁶⁷. En otros tejidos, los mecanismos patogénicos de la fibrosis son similares, independientemente de su etiología. Además, estas muestras son abundantes y fáciles de adquirir, a diferencia de las de pacientes en DP. Algunos ejemplos de ellas serían el peritoneo parietal de los sacos herniarios o el peritoneo visceral de cirugías abdominales (peritonitis, adherencias...).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con su contenido, excepto Rafael Selgas, que ha recibido ayudas para la investigación de Baxter®, Fresenius® y Gambro®.

CONCEPTOS CLAVE

1. El fallo de ultrafiltración es la alteración funcional peritoneal más frecuente de los pacientes en DP.

2. Un 20% de pacientes con el tiempo en DP desarrolla un aumento progresivo del transporte de pequeños solutos y una disminución de la capacidad de ultrafiltración.

3. La lesión morfológica inicial que se asocia al alto transporte es la transición epitelio-mesenquimal (TEM) de la célula mesotelial.

4. La TEM mesotelial precedería a los procesos de fibrosis y neoangiogénesis que encontramos en pacientes con largas estancias en DP.

5. La prevalencia y severidad de la vasculopatía hialinizante aumentan con el tiempo en DP y generalmente se asocia a fibrosis submesotelial.

6. El aumento del número de vasos peritoneales no necesariamente aumenta con el tiempo en DP ni se asocia de forma constante al alto transporte de pequeños solutos.

BIBLIOGRAFÍA

- Krediet R. The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 341-356.
- Mujais S, Nolph K, Gokal R, Blake P, Burkart J, Coles G, Kawaguchi Y, Kawanishi H, Korbet S, Krediet R, Lindholm B, Oreopoulos D, Rippe B, Selgas R. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Supl. 4): S5-S21.
- Krediet RT, Lindholm B, Rippe B. Pathophysiology of peritoneal membrane failure. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Supl. 4): S22-S42.
- Davies SJ, Phillips L, Russell GI. Peritoneal solute transport predicts survival on CAPD independently of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 962-968.
- Coles GA. Have we underestimated the importance of fluid balance for the survival of PD patients. *Perit Dial Int* 1997; 17: 321-6.
- Díaz-Buxo JA, Lowrie EG, Lew NL, Zhang SM, Zhu X, Lazarus JM. Associates of mortality among peritoneal dialysis patients with special references to peritoneal transport rates and solute clearance. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 523-534.
- Ates K, Nergizoğlu G, Keven K, Sen A, Kutlay S, Ertürk S, Duman N, Karatan O, Ertuğ AE. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 767-776.
- Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Pagé D. (CANUSA Study Group). Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1285-1292.
- Jager KJ, Merkus MP, Dekker FW, Boeschoten EW, Tijssen JG, Stevens P, Bos WJ, Krediet RT. Mortality and technique failure in patients starting chronic peritoneal dialysis: results of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. NECOSAD Study Group. *Kidney Int* 1999; 55: 1476-85.
- Mortier S, Faict D, Schalkwijk CG, Lameire NH, De Vriese AS. Long-term exposure to new peritoneal dialysis solutions: Effects on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004; 66: 1257-65.
- Dobbie JW, Lloyd JK, Gall CA. Categorization of ultrastructural changes in peritoneal mesothelium, stroma and blood vessels in uremia and CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1990; 6: 3-12.
- Di Paolo N, Sacchi G. Atlas of peritoneal histology. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Supl. 3): 37-63.
- Yáñez-Mó M, Lara-Pezzi E, Selgas R, Ramírez-Huesca M, Domínguez-Jiménez C, Jiménez-Heffernan JA, Aguilera A, Sánchez-Tomero JA, Bajo MA, Álvarez V, Castro MA, Del Peso G, Cirujeda A, Gamallo C, Sánchez-Madrid F, López-Cabrera M. Peritoneal Dialysis Induces an Epithelial-Mesenchymal Transition of Mesothelial cells. *N Eng J Med* 2003; 348: 403-413.
- De Vriese AS, Tilton, RG, Mortier, S Lameire, NH: Myofibroblast transdifferentiation of mesothelial cells is mediated by RAGE and contributes to peritoneal fibrosis in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2549-55.
- Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003; 112: 1776-84.
- Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1-12.
- Yang AH, JY Chen, JK Lin. Myofibroblastic conversion of mesothelial cells. *Kidney Int* 2003; 63: 1530-1539.
- Iwano M, Plieth D, Danoff TM, Xue C, Okada H, Neilson EG. Evidence that fibroblast derived from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 2002; 110: 341-350.
- Margetts PJ, Kolb M, Galt T, Hoff CM, Shockley TR, Gaudie J. Gene transfer of transforming growth factor- β 1 to the rat peritoneum: effects on membrane function. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2029-2039.
- Margetts PJ, Bonniaud P, Liu L, Hoff CM, Holmes CJ, West-Mays JA, Kelly MM. Transient Overexpression of TGF- β 1 Induces Epithelial Mesenchymal Transition in the Rodent Peritoneum. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 425-436.
- Gotloib L y cols. Reduplicated basal lamina of small venules and mesothelium of human parietal peritoneum. *Perit Dial Bull* 1985; 5: 212-5.
- Jiménez-Heffernan JA, Del Peso G, Bajo MA y cols. Peritoneal inflammation and fibrosis in peritoneal dialysis. In Inflammation and chronic disease, editors Esbrit P and Álvarez-Arroyo MV. Transworld research network, Kerala, 2006; 89-102.
- Jiménez-Heffernan JA, Aguilera A, Aroeira LS, Lara-Pezzi E, Bajo MA, Del Peso G, Ramirez M, Gamallo C, Sánchez-Tomero JA, Álvarez V, López-Cabrera M, Selgas R. Immunohistochemical characterization of fibroblast subpopulation in normal peritoneal tissue and in peritoneal dialysis-induced fibrosis. *Virchow Arch* 2004; 444: 247-256.
- Del Peso G, Jiménez-Heffernan JA, Bajo MA, Hevia C, Aguilera A, Castro MJ, Sánchez-Tomero JA, López-Cabrera M, Selgas R. Myofibroblastic differentiation in simple peritoneal sclerosis. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 135-40.
- Oh KH, Margetts PJ. Cytokines and growth factors involved in peritoneal fibrosis of peritoneal dialysis patients. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 129-34.
- Margetts PJ, Bonniaud P. Basic mechanisms and clinical implications of peritoneal fibrosis. *Perit Dial Int* 2003; 23: 530-41.
- Zweers MM, De Waart, DR, Smit, W, Struijk, DG Krediet, RT: Growth factors VEGF and TGF- β 1 in peritoneal dialysis. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 124-32.
- Border WA, Noble NA. Transforming growth factor β in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1286-1292.
- Garosi G, Di Paolo N. Peritoneal Sclerosis-An Overview. *Adv Perit Dial* 1999; 15: 185-192.
- Sherif AM, Nakayama M, Maruyama Y, Yoshida H, Yamamoto H, Yokoyama K, Kawakami M. Quantitative assessment of the peritoneal vessel density and vasculopathy in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1675-8.
- Krediet RT, Zweers MM, Van der Wal AC, Struijk DG. Neoangiogenesis in the peritoneal membrane. *Perit Dial Int* 1999; 20 (Supl. 2): S19-S25.
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-676.
- Selgas R, Del Peso G, Bajo MA, Molina S, Cirugeda A, Sánchez-Tomero JA, Castro MJ, Castro MA, Vara F. Vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in peritoneal dialysis effluent. *J Nephrol* 2001; 14: 270-274.

34. Selgas R, Del Peso G, Bajo MA, Castro MA, Molina S, Cirugeda A, Sánchez-Tomero JA, Castro MJ, Álvarez V, Corbí A, Vara F. Spontaneous VEGF production by cultured peritoneal mesothelial cells from patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20: 798-801.
35. De Vriese AS, Tilton RG, Stephan CC, Lameire NH. Vascular endothelial growth factor is essential for hyperglycemia-induced structural and functional alterations of the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1734-41.
36. Combet S, Miyata T, Moulin P, Pouthier D, Goffin E, Devuyst O. Vascular proliferation and enhanced expression of endothelial Nitric Oxide Synthase in human peritoneum exposed to long-term peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 717-728.
37. Rodrigues A, Martins M, Santos y cols. Evaluation of effluent markers cancer antigen 125, vascular endothelial growth factor, and interleukin-6: relationship with peritoneal transport. *Adv Perit Dial* 2004; 20: 8-12.
38. Pecoits-Filho R, Araújo MR, Lindholm B, Stenvinkel P, Abensur H, Romão JE Jr, Marcondes M, De Oliveira AH, Noronha IL. Plasma and dialysate IL-6 and VEGF concentrations are associated with high peritoneal solute transport rate. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1480-6.
39. Mandl-Weber S, Cohen CD, Haslinger B, Kretzler M, Sitter T. Vascular endothelial growth factor production and regulation in human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int* 2002; 61: 570-8.
40. Aroeira LS, Aguilera A, Selgas R, Ramírez-Huesca M, Pérez-Lozano ML, Cirugeda A, Bajo MA, Del Peso G, Sánchez-Tomero JA, Jiménez-Heffernan JA, López-Cabrera M. Mesenchymal conversion of mesothelial cells as a mechanism responsible for high solute transport rate in peritoneal dialysis: Role of vascular endothelial growth factor. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 938-948.
41. López-Cabrera M, Aguilera A, Aroeira LS, Ramírez-Huesca M, Pérez-Lozano ML, Jiménez-Heffernan JA, Bajo MA, Del Peso G, Sánchez-Tomero JA, Selgas R. *Ex vivo* analysis of dialysis effluent-derived mesothelial cells as an approach to unveiling the mechanism of peritoneal membrane failure. *Perit Dial Int* 2006; 26: 26-34.
42. Selgas R, Bajo MA, Cirugeda A, Del Peso G, Valdés J, Castro MJ, Sánchez S, Fernández-Reyes MJ, Hevia C, Gil F, Aguilera A, Ortiz J, Alegre L, Álvarez V, Sánchez-Tomero JA. Ultrafiltration and small solute transport at initiation of PD: questioning the paradigm of peritoneal function. *Perit Dial Int* 2005; 25: 68-76.
43. Del Peso G, Fernández-Reyes MJ, Hevia C, Bajo MA, Castro MJ, Cirugeda A, Sánchez-Tomero JA, Selgas R. Factors influencing peritoneal transport parameters during the first year on peritoneal dialysis: peritonitis is the main factor. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1201-1206.
44. Lo WK, Brendolan A, Prowant BF, Moore HL, Khanna R, Twardowski ZJ, Nolph KD. Changes in the peritoneal equilibration test in selected chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1466-1474.
45. De Vriese A, Mortier S, Lameire NH. What happens to the peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis? *Perit Dial Int* 2001; 21 (Supl. 3): S9-18.
46. Selgas R, Fernández-Reyes MJ, Bosque E, Bajo MA, Borrego F, Jiménez C, Del Peso G, De Álvaro F. Functional longevity of the human peritoneum: how long is continuous peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long term study. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 64-73.
47. Selgas R, Bajo MA, Del Peso G y cols. Preserving the peritoneal dialysis membrane in long-term peritoneal dialysis patients. *Seminars Dial* 1995; 8: 326-332.
48. Selgas R, Bajo MA, Paiva A, Del Peso G, Díaz C, Aguilera A, Hevia C. Stability of the peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 1998; 5: 168-78.
49. Coles GA, Williams JD, Topley N. Peritoneal inflammation and long-term changes in peritoneal structure and function. En: Gokal R, Khanna R, Krediet RT, Nolph KID (Eds.) *Textbook of Peritoneal dialysis*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2000: 565-584.
50. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russel GI. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1046-1051.
51. Struijk DG, Krediet RT, Koomen GC, Boeschoten EW, Hoek FJ, Arisz L. A prospective study of peritoneal transport in CAPD patients. *Kidney Int* 1994; 45: 1739-44.
52. Faller B, Lamiere N. Evolution of clinical parameters and peritoneal function in a cohort of CAPD patients followed over 7 years. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 280-6.
53. Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetic: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 14: 448-56.
54. Witowski J, Bender TO, Wisniewska-Elnur J, Ksiazek K, Passlick-Deetjen J, Breborowicz A, Jörres A. Mesothelial toxicity of peritoneal dialysis is related primarily to glucose degradation products, not to glucose *per se*. *Perit Dial Int* 2003; 23: 381-390.
55. Ho-dac Pannekeet MM, Struijk DG, Krediet R. Improvement of transcellular water transport by treatment with glucose free dialysate in patients with ultrafiltration failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 255.
56. Witowski J, Korybalska K, Ksiazek K, Wisniewska-Elnur J, Jörres A, Lage C, Schaub TP, Passlick-Deetjen J, Breborowicz A, Grzegorzewska A, Ksiazek A, Liberek T, Lichodziejewska-Niemierko M, Majdan M, Rutkowski B, Stompór T, Sulowicz W. Peritoneal dialysis with solutions low in glucose degradation products is associated with improved biocompatibility profile towards peritoneal mesothelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 917-924.
57. Jones S, Holmes CJ, Krediet RT, MacKenzie R, Faict D, Tranaeus A, Williams JD, Coles GA, Topley N. Bicarbonate/Lactate Study Group Bicarbonate/lactate based peritoneal dialysis solution increases cancer antigen 125 and decreases hyaluronic acid levels. *Kidney Int* 2001; 59: 1529-1538.
58. Rippe B, Simonsen O, Heimbürger O, Christensson A, Haraldsson B, Stelin G, Weiss L, Nielsen FD, Bro S, Friedberg M, Wieslander A. Long-term clinical effects of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products. *Kidney Int* 2001; 59: 348-357.
59. Flessner M, Choi J, Vanpelt H, He Z, Credit K, Henegar J, Hughson M. Correlating structure with solute and water transport in a chronic model of peritoneal inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: 232-40.
60. Numata M, Nakayama M, Nimura S, Kawakami M, Lindholm B, Kawaguchi Y. Association between an increased surface area of peritoneal microvessels and a high peritoneal solute transport rate. *Perit Dial Int* 2003; 23: 116-122.
61. Del Peso G, Jiménez-Heffernan JA, Bajo MA, Aroeira LS, Aguilera A, Fernández-Perpén A, Cirujeda A, Castro MJ, De Gracia R, Sánchez-Villanueva R, Sánchez-Tomero JA, López-Cabrera M, Selgas R. Epithelial-to-Mesenchymal Transition of Mesothelial Cells is an Early Event During Peritoneal Dialysis and is Associated with High Peritoneal Transport. *Kidney Int Suppl* 2008; 108: S26-33.
62. Zeisberg M, Hanai J, Sugimoto H, Mammoto T, Charytan D, Strutz F, Kalluri R. BMP-7 counteracts TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat Med* 2003; 9: 964-8.
63. Mateijsen MA, Van der Wal AC, Hendriks PM, Zweers MM, Mulder J, Struijk DG, Krediet RT. Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 1999; 19: 517-525.
64. Honda K, Hamada C, Nakayama M, Miyazaki M, Sherif AM, Harada T, Hirano H; Peritoneal Biopsy Study Group of the Japanese Society for Peritoneal Dialysis. Impact of uremia, diabetes, and peritoneal dialysis itself on the pathogenesis of peritoneal sclerosis: a quantitative study of peritoneal membrane morphology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 720-8.
65. Plum J, Hermann S, Fuschöller A, Schoenicke G, Donner A, Röhrborn A, Grabensee B. Peritoneal sclerosis in peritoneal dialysis patients related to dialysis settings and peritoneal transport properties. *Kidney Int* 2001; 78 (Supl.): S42-7.
66. Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, MacKenzie RK, Williams GT; Peritoneal Biopsy Study Group. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 470-479.
67. Jiménez-Heffernan JA, Cirugeda A, Bajo MA, Del Peso G, Pérez-Lozano ML, Perna C, Selgas R, López-Cabrera M. Tissue models of peritoneal fibrosis. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 105-111.